

**Ю. Г. Тришин, М. В. Шафеева, Ю. С. Руденок,
А. Н. Федоров, Н. А. Анисимова, Е. Д. Вахрушева,
Е. А. Чердакова, А. А. Губин, Е. Ю. Кулакова**

*Санкт-Петербургский государственный университет
промышленных технологий и дизайна,
198095, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. И. Черных, 4,
trish@YT4470.spb.edu*

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ БЕТУЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ КАК ПУТЬ СИНТЕЗА ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ*

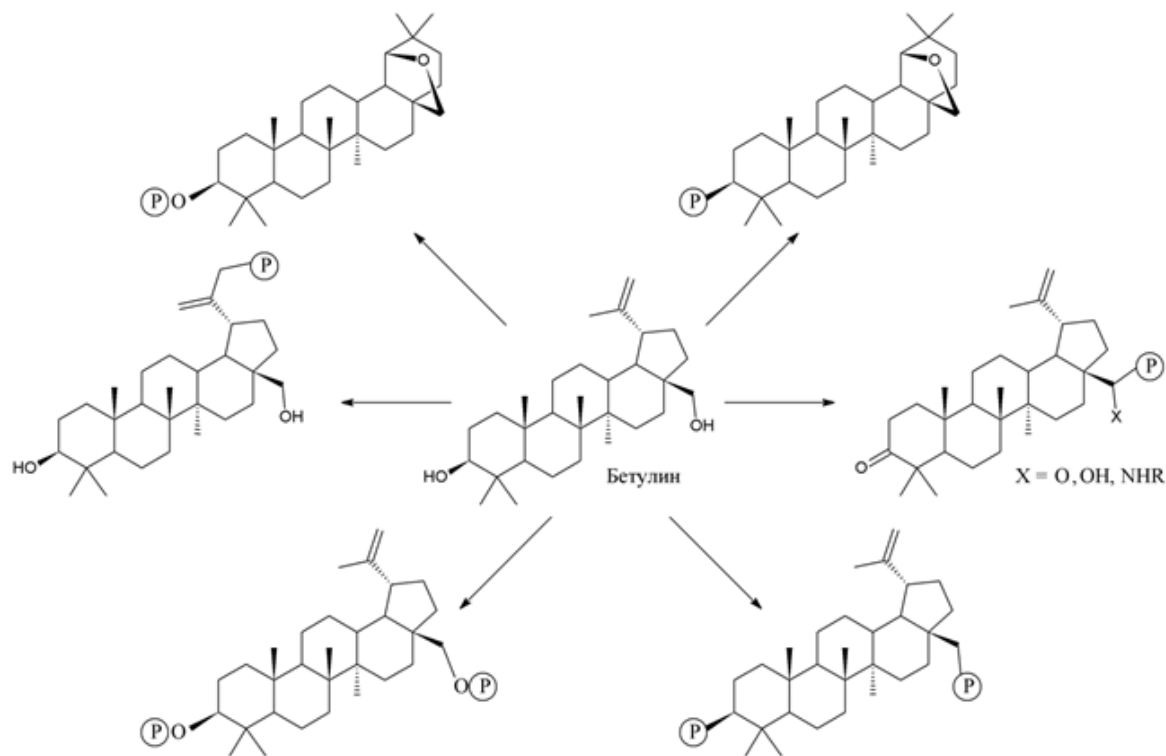
Ключевые слова: бетулин, алобетулин, бетулоновый альдегид, фосфорилирование, биологически активные вещества.

Бетулин, относящийся к пентациклическим тритерпеноидам лупановой группы, является одним из самых доступных терпеноидов и обладает высокой биологической активностью различных видов (противовоспалительной, желчегонной, противовирусной, противоопухолевой, иммуномодулирующей и др.). Он легко выделяется из коры березы семейства *Betula Pendula Roth*, в которой содержится до 35 %. Это обуславливает возможность синтезировать на платформе бетулина новые биологически активные вещества.

В данной работе в молекулы бетулина и его производных (бетулоновый альдегид, аллобетулин и др.) к атомам ^3C , ^{28}C и ^{30}C были введены фосфорсодержащие группы, которые могут обеспечить образующимся веществам новый набор биологической активности. Известно [1], что присутствие фосфониновых и фосфонатных группировок в молекулах природных соединений обеспечивают улучшенную митохондриальную проницаемость вещества. В последнее время уже синтезированы некоторые фосфорсодержащие производные бетулина, обладающие высокой биологической активностью [2–5].

В качестве фосфорсодержащих реагентов нами использованы соединения трехвалентного трехкоординированного фосфора и гидрофосфорильные соединения. Действием диэтиламида дифенилфосфинистой кислоты на бетулин и его производные, имеющие в своем составе группу ОН, получены эфиры этой кислоты, которые путем окисления и присоединения серы переведены в соответствующие соединения с тетракоординированным атомом

фосфора. Взаимодействием тритерпеноидов, в состав которых введены галогенсодержащие группы, с третичными фосфинами и триалкилфосфитами получены фосфониевые соли и фосфонаты соответственно (реакция Михаэлиса – Арбузова). Тритерпеноиды, имеющие альдегидную группу, действием гидрофосфорильных соединений (реакция Абрамова) превращены в альфа-гидроксифосфорильные производные бетулина. Взаимодействием гидрофосфорильных соединений с основаниями Шиффа, которые получены из тритерпеноидов, содержащих альдегидную группу, синтезированы соответствующие производные бетулина с альфа-аминофосфорильными группами (реакция Пудовика). Таким образом, получен широкий спектр полусинтетических потенциально биологически активных веществ, которые отличаются строением и положением фосфорсодержащих группировок, связанных с бетулиновым каркасом.



Список литературы

1. Chrobak E., Bebenek E., Kadela-Tomanek M. et al. // *Molecules*. 2016. Vol. 21. P. 1123.
2. Spivak A. Y., Nedopekina D., Shakurova E. et al. // *Russ. Chem. Bull.* 2013. Vol. 62. P. 188–198.
3. Спивак А. Ю. Халитова Р. Р., Шакурова Э. Р. и др. Пат. РФ 2012148092/04, 12.11.2012; опубл. 27.05.2015. Бюл. № 15.
4. Кайзер Д., Спивак А. Ю. Халитова Р. Р. и др. Пат. РФ 2013151703/04, 20.11.2013; опубл. 27.05.2015 Бюл. № 1. опубл. 05.09.2018. Бюл. № 25.
5. Цепяева О. В., Немтарев А. В., Григорьева Л. Р. и др. Пат. РФ 2018115420, 24.04.2018.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 17-03-01215.